

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution à diluer pour perfusion contient 3 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).

Chaque flacon unidose de 1 ml contient 3 mg de topotécan.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente jaune clair à orange, $\text{pH} \leq 1,2$.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Topotecan en monothérapie est indiqué dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute lorsque la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée (voir rubrique 5.1).

Topotecan en association avec le cisplatine est indiqué chez les patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les patientes présentant un stade IV-B de la maladie. Chez les patientes ayant été préalablement exposées au cisplatine, il est nécessaire de respecter un intervalle libre de traitement suffisant afin de justifier un traitement par l'association (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Lors de l'association avec le cisplatine, le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine doit être consulté.

Avant l'administration de la première cure de topotécan, les patients doivent avoir un nombre de polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, un nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ et un taux d'hémoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$ (après transfusion si nécessaire).

Cancer du poumon à petites cellules

Posologie initiale

La dose recommandée de topotécan est de $1,5 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle/jour administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant cinq jours consécutifs, avec un intervalle de trois semaines entre le début de chaque cure. Si le traitement est bien toléré, il pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Posologie ultérieure

Topotecan ne doit pas être réadministré si le nombre de polynucléaires neutrophiles est $\leq 1 \times 10^9/l$, celui des plaquettes $\leq 100 \times 10^9/l$ et si le taux d'hémoglobine est $\leq 9 \text{ g/dl}$ (après transfusion si nécessaire).

La pratique médicale usuelle en oncologie pour la prise en charge d'une neutropénie est soit d'administrer le topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF) soit de réduire la dose pour maintenir le nombre de neutrophiles.

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patients ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection, ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être réduite de $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pour obtenir $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ (voire une réduction ultérieure à $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ si nécessaire).

On doit également réduire les doses si le nombre de plaquettes est inférieur à $25 \times 10^9/l$. Au cours des essais cliniques lorsque la dose avait été réduite à $1,0 \text{ mg/m}^2$ et qu'une nouvelle réduction de la dose était nécessaire pour contrôler les effets indésirables, l'administration de topotécan a été arrêtée.

Carcinome du col de l'utérus

Posologie initiale

La dose recommandée de topotécan est de $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ administrée en perfusion intraveineuse quotidienne de 30 minutes du jour J1 à J3. Le cisplatine est administré en perfusion intraveineuse à J1 à la dose de $50 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$, après la dose de topotécan. Ce protocole de traitement est répété tous les 21 jours pendant six cures ou jusqu'à progression de la maladie.

Posologie ultérieure

Topotecan ne doit pas être réadministré si le nombre de polynucléaires neutrophiles est $< 1,5 \times 10^9/l$, le nombre des plaquettes est $< 100 \times 10^9/l$ et le taux d'hémoglobine est $< 9 \text{ g/dl}$ (après transfusion si nécessaire).

La pratique médicale usuelle en oncologie pour la prise en charge d'une neutropénie est soit d'administrer le topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF) soit de réduire la dose pour maintenir le nombre de neutrophiles.

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patientes ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être diminuée de 20 %, soit $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pour les cures suivantes (voire une réduction ultérieure à $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ si nécessaire).

Il est recommandé de réduire la dose de la même manière si le nombre de plaquettes est $< 25 \times 10^9/l$.

Posologie chez les patients insuffisants rénaux

Monothérapie (cancer du poumon à petites cellules)

Il n'y a pas suffisamment de données disponibles pour recommander une dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est $< 20 \text{ ml/min}$. Les données disponibles indiquent que la dose doit être réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée. La dose recommandée de topotécan en monothérapie pour les patients ayant un carcinome de l'ovaire ou un carcinome pulmonaire à petites cellules dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 39 ml/min , est de $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pendant cinq jours consécutifs.

Traitement en association (carcinome du col de l'utérus)

Dans les essais cliniques réalisés avec topotécan associé au cisplatine pour le traitement du cancer du col de l'utérus, le traitement n'a été débuté que chez des patientes ayant une créatininémie $\leq$ à 1,5 mg/dl. Si, pendant le traitement associant topotécan/cisplatine la créatininémie excède 1,5 mg/dl, il est recommandé de consulter le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine pour toute éventuelle réduction de dose / poursuite du traitement. Si le cisplatine est interrompu, les données concernant la poursuite du topotécan en monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus sont insuffisantes.

Population pédiatrique

Les données chez l'enfant sont limitées, c'est pourquoi aucune recommandation de traitement par Topotecan dans la population pédiatrique ne peut être apportée (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

L'utilisation du topotécan doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique et ne peut être administré que sous contrôle d'un médecin ayant l'expérience de la chimiothérapie (voir rubrique 6.6).

La concentration en topotécan du flacon de 1 ml (3 mg/ml) est plus élevée que celle d'autres médicaments à base de topotécan. Il est important de diluer davantage Topotecan Eagle avant son utilisation (voir rubrique 6.6).

Prêter attention à la concentration, sinon il y a un risque de surdosage engageant le pronostic vital.

La concentration de la dose de Topotecan Eagle (3 mg/ml) est plus élevée que celle d'autres médicaments à base de topotécan administrés par perfusion (qui est en général de 1 mg/ml). Topotecan Eagle doit être dilué pour obtenir une concentration finale comprise entre 25 µg/ml et 50 µg/ml (voir en rubrique 6.6 les instructions pour la dilution).

4.3 Contre-indications

Topotecan est contre-indiqué en cas :

- d'antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- d'allaitement (voir rubrique 4.6),
- de myélosuppression sévère antérieure au début de la première cure avec un nombre de polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ et/ou de plaquettes $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi

Topotecan Eagle doit être correctement dilué avant utilisation. La concentration en topotécan dans Topotecan Eagle est différente de celle d'autres médicaments à base de topotécan (voir rubrique 6.6 pour des instructions détaillées relatives à la dilution).

Prêter attention à la concentration, sinon il y a un risque de surdosage engageant le pronostic vital.

La concentration de la dose de Topotecan Eagle (3 mg/ml) est plus élevée que celle d'autres médicaments à base de topotécan administrés par perfusion (qui est en général de 1 mg/ml). Topotecan Eagle doit être dilué pour obtenir une concentration finale comprise entre 25 µg/ml et 50 µg/ml (voir en rubrique 6.6 les instructions pour la dilution).

La toxicité hématologique est liée à la dose et l'hémogramme complet incluant les plaquettes doit être surveillé régulièrement (voir rubrique 4.2).

Comme avec d'autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une myélosuppression sévère. Une myélosuppression conduisant à des sepsis et des décès liés à des sepsis ont été rapportés chez des patients traités par topotécan (voir rubrique 4.8).

Les neutropénies induites par le topotécan peuvent être à l'origine de colites neutropéniques. Des colites neutropéniques d'évolution fatale ont été rapportées au cours d'essais cliniques réalisés avec le topotécan. Une colite neutropénique doit être suspectée chez les patients présentant une fièvre, une neutropénie et des douleurs abdominales évocatrices de cette pathologie.

Le topotécan a été associé à des cas de pathologie pulmonaire interstitielle, certaines ayant eu une évolution fatale (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque sous-jacents comprennent: antécédents de pathologie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire, cancer du poulmon, irradiations thoraciques et prise de médicaments pneumotoxiques et/ou de facteurs de croissance. Les patients doivent être suivis pour des symptômes pulmonaires révélateurs d'une pathologie pulmonaire interstitielle (par exemple toux, fièvre, dyspnée et/ou hypoxie), et le topotécan doit être arrêté si un nouveau diagnostic de pathologie pulmonaire interstitielle est confirmé.

Le topotécan seul et le topotécan en association avec le cisplatine est couramment associé à des thrombocytopénies cliniquement significatives. Cela doit être pris en compte lors de la prescription de Topotecan, par exemple dans le cas où l'on envisage de traiter des patients présentant un risque accru de saignement de la tumeur.

Comme attendu, les patients avec un faible indice de performance (PS > 1) ont un taux de réponse plus faible et une incidence plus élevée de complications, telles qu'une fièvre, une infection et un sepsis (voir rubrique 4.8). Une évaluation précise de l'indice de performance au moment où le traitement est administré est importante, afin de s'assurer que l'état des patients ne s'est pas dégradé en indice de performance 3.

Les données sur l'utilisation de topotécan chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou une insuffisance hépatique grave (bilirubinémie ≥ 10 mg/dl) dues à une cirrhose sont insuffisantes. Il n'est pas recommandé d'utiliser topotécan chez ces patients.

Un faible nombre de patients insuffisants hépatiques (bilirubinémie comprise entre 1,5 et 10 mg/dl) ont reçu une dose de topotécan par voie intraveineuse de 1,5 mg/m² pendant 5 jours, toutes les 3 semaines. Une réduction de la clairance du topotécan a été observée. Cependant, il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez ces patients.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude de pharmacocinétique d'interaction *in vivo* chez l'homme n'a été réalisée.

Le topotécan n'inhibe pas chez l'homme les enzymes P450 (voir rubrique 5.2). Au cours d'une étude de population avec la forme intraveineuse, la pharmacocinétique du topotécan total (forme active et inactive) ne semble pas avoir été significativement modifiée par l'association au granisétron, à l'ondansétron, à la morphine ou aux corticostéroïdes.

Lorsque le topotécan est utilisé en association avec d'autres produits de chimiothérapie, les doses de chacun de ces médicaments peuvent être réduites afin d'améliorer leur tolérance. Cependant, il existe une interaction distincte et séquence-dépendante en cas d'association à des dérivés du platine. Cette interaction dépend du jour d'administration du dérivé du platine: jour 1 ou jour 5 de l'administration du topotécan. Si le cisplatine ou le carboplatine est donné au

premier jour d'administration du topotécan, une dose plus faible de chacun des produits doit être administrée afin d'améliorer la tolérance, en comparaison avec la dose de chacun des produits qui doit être donnée si le dérivé du platine est administré le 5^{ème} jour de l'administration du topotécan.

Lorsque le topotécan (0,75 mg/m²/jour pendant 5 jours consécutifs) et cisplatine (60 mg/m²/jour à J1) ont été administrés à 13 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, une légère augmentation de l'AUC (12 %, n=9) et de la C_{max} (23 %, n=11) a été observée à J5. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, des méthodes de contraception efficaces doivent être conseillées lorsque l'un des partenaires est traité par topotécan.

Femmes en âge d'avoir des enfants

Les études précliniques ont montré que le topotécan est responsable de malformations et de mortalité embryo-fœtale (voir rubrique 5.3). Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une souffrance fœtale et il est donc conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse durant le traitement par le topotécan.

Grossesse

Si le topotécan est utilisé durant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte durant le traitement par le topotécan, elle doit être avertie des dangers probables pour le fœtus.

Allaitement

Topotecan est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). En l'absence de données relatives au passage du topotécan dans le lait maternel humain, l'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement.

Fécondité

Aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été observé dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat (voir rubrique 5.3). Cependant, comme d'autres produits cytotoxiques, topotecan est génotoxique et des effets sur la fertilité, y compris la fertilité masculine, ne peuvent être exclus.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Aucune étude n'a été conduite sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, au cas où une fatigue ou une asthénie persiste, l'attention doit être attirée sur les risques liés à la conduite ou à l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Au cours des études de recherche de dose portant sur 523 patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire et 631 patients en rechute d'un cancer du poumon à petites cellules, la toxicité hématologique du topotécan en monothérapie a été dose limitante. La toxicité était prévisible et réversible. Il n'y avait pas de signes de toxicité cumulative hématologique ou non-hématologique.

Lors des essais cliniques réalisés chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus, le profil de tolérance du topotécan co-administré avec le cisplatine a été comparable à celui observé avec le topotécan en monothérapie. La toxicité hématologique globale a été inférieure chez les patientes traitées par l'association topotécan + cisplatine par rapport à celles traitées par topotécan en monothérapie, mais supérieure à celle observée avec cisplatine seul.

Des événements indésirables supplémentaires ont été observés lorsque topotécan a été associé au cisplatine. Cependant, ces événements ont été observés avec le cisplatine en monothérapie et n'ont pas été attribuables au topotécan. Le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine doit être consulté pour la liste complète des effets indésirables relatifs à son utilisation.

Les données de tolérance du topotécan en monothérapie sont présentées ci-dessous.

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue (à partir de tous les effets indésirables rapportés). Les fréquences sont définies comme: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés et non connu (ne pouvant être estimées à partir des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent: neutropénie fébrile, neutropénie (voir Affections gastro-intestinales), thrombocytopénie, anémie, leucopénie

Fréquent: pancytopénie

Fréquence indéterminée: saignements sévères (associés à la thrombocytopénie)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare: pathologie pulmonaire interstitielle (dont certains cas d'évolution fatale)

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: nausées, vomissements et diarrhées (tous ces effets indésirables peuvent être sévères), constipation, douleurs abdominales¹, mucites

Ce médicament n'est plus autorisé

¹Des colites neutropéniques, d'évolution parfois fatale, ont été rapportées comme complication d'une neutropénie induite par le topotécan (voir rubrique 4.4)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent: alopecie

Fréquent: prurit

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent: anorexie (qui peut être sévère)

Infections et infestations

Très fréquent: infection

Fréquent: sepsis²

²Des décès dus à une septicémie ont été rapportés chez des patients traités avec topotécan (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent: fièvre, asthénie, fatigue

Fréquent: malaise

Très rare: extravasation³

³Une extravasation a été très rarement rapportée. Les réactions se sont avérées légères et n'ont généralement pas nécessité de traitement spécifique

Affections du système immunitaire

Fréquent: réaction d'hypersensibilité, dont rash

Rare: réaction anaphylactique, angioedème, urticaire

Affections hépatobiliaires

Fréquent: hyperbilirubinémie

Les effets indésirables listés ci-dessus peuvent potentiellement se produire à une fréquence plus élevée chez les patients ayant un faible indice de performance (voir rubrique 4.4).

Les fréquences associées aux effets indésirables hématologiques ou non-hématologiques décrits ci-dessous sont issus de rapports d'effets indésirables considérés liés ou possiblement liés au traitement par topotécan.

Hématologiques

Neutropénie: sévère (nombre de polynucléaires neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) observée chez 55 % des patients durant la première cure et avec une durée $\geq$ sept jours dans 20 % des cas et chez 77 % des patients au total (39 % des cures). Associées à une neutropénie sévère, une fièvre ou une infection sont survenues chez 16 % des patients durant la première cure et chez 23 % des patients au total (6 % des cures). Le temps médian avant apparition d'une neutropénie sévère a été de neuf jours et la durée médiane de sept jours. La neutropénie sévère a duré plus de sept jours dans 11 % de l'ensemble des cures. Parmi les patients traités au cours des études cliniques (incluant les patients avec une neutropénie sévère et ceux sans neutropénie sévère), 11 % (4 % des cures) ont développé une fièvre et 26 % (9 % des cures) ont développé une infection. De plus, 5 % de l'ensemble des patients traités (1 % des cures) ont développé un syndrome septique (voir rubrique 4.4).

Thrombocytopénie: sévère (nombre de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/l$) chez 25 % des patients (8 % des cures); modérée (nombre de plaquettes entre $25 \times 10^9/l$ et $50 \times 10^9/l$) chez 25 % des patients (15 % des cures). Le temps médian avant apparition d'une thrombocytopénie sévère a été de 15 jours et la durée médiane de cinq jours. Une transfusion de plaquettes a été nécessaire dans 4 % des cures. Des cas de séquelles significatives liées à la thrombocytopénie incluant des décès dus à des saignements de la tumeur ont été peu fréquemment rapportés.

Anémie: modérée à sévère ($Hb \leq 8,0$ g/dl) chez 37 % des patients (14 % des cures). 52 % des patients (21 % des cures) ont reçu une transfusion de globules rouges.

Non-hématologiques

Les effets non-hématologiques le plus souvent rapportés ont été d'ordre gastro-intestinal tels que nausées (52 %), vomissements (32 %) et diarrhées (18 %), constipation (9 %) et mucites (14 %). La fréquence des nausées, des vomissements, des diarrhées et des mucites sévères (grade 3 ou 4) a été respectivement de 4 - 3 - 2 et 1 %.

Des douleurs abdominales bénignes ont aussi été rapportées chez 4 % des patients.

Il a été observé une fatigue chez environ 25 % des patients et une asthénie chez environ 16 % d'entre eux au cours de leur traitement par topotécan. La fréquence des fatigues et asthénies sévères (grade 3 ou 4) a été respectivement de 3 % et 3 %.

Une alopecie totale ou prononcée a été observée chez 30 % des patients et une alopecie partielle, chez 15 % d'entre eux.

D'autres manifestations sévères à type d'anorexie (12 %), de malaise (3 %) et d'hyperbilirubinémie (1 %) liées ou possiblement liées au traitement par topotécan ont été observées.

Des réactions d'hypersensibilité incluant rash, urticaire, angioedème et réactions anaphylactiques ont été rarement rapportées. Dans les études cliniques, un rash a été rapporté chez 4 % des patients et un prurit chez 1,5 % des patients.

4.9 Surdosage

Il n'y a aucun antidote connu pour les surdosages de topotécan. Les complications principales d'un surdosage pourraient être une myélodépression et une mucite.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Autre agent antinéoplasique: code ATC: L01XX17

L'activité anti-tumorale du topotécan se caractérise par l'inhibition de la topoisomérase I, enzyme qui joue un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN, en levant la contrainte de torsion en aval de la fourche de réplication. Topotecan inhibe la topoisomérase I en stabilisant le complexe covalent enzyme/ADN (ayant une cassure monobrin), étape intermédiaire du mécanisme catalytique. L'inhibition de la topoisomérase I par topotecan se traduit au niveau cellulaire par l'induction de lésions simple-brin de l'ADN.

Cancer du poumon à petites cellules en rechute

Une étude clinique de phase III (Etude 478) a évalué l'utilisation d'un traitement symptomatique adapté (Best Supportive Care, BSC) seul (n=70) ou associé au topotécan oral (n=71) chez des patients en rechute après un traitement de première ligne (délai de progression – Time to progression, TTP- médian après traitement de première ligne: 84 jours pour topotécan oral + BSC; 90 jours pour BSC seul) lorsque la réintroduction de la première ligne de chimiothérapie intraveineuse n'était pas appropriée. Le groupe topotécan oral + BSC présentait une amélioration significative de la survie globale comparé au groupe BSC seul (Log-rank $p=0,0104$). Le hazard ratio non ajusté du groupe topotécan oral + BSC comparé au groupe BSC seul était de 0,64 (95% IC: 0,45 – 0,90).

Le temps de survie médian chez les patients traités avec topotécan+ BSC a été de 25,9 semaines (IC 95 %: 18,3 - 31,6) alors que chez les patients recevant uniquement le BSC, le temps de survie médian a été de 13,9 semaines (IC 95 %: 11,1 - 18,6) (p = 0,0104).

L'auto évaluation des symptômes des patients utilisant une évaluation ouverte montre une tendance à l'amélioration des symptômes avec le topotécan oral + BSC.

Une étude de phase II (Etude 065) et une étude de phase III (Etude 396) ont été menées pour évaluer l'efficacité du topotécan oral *versus* le topotécan intraveineux chez des patients en rechute depuis plus de 90 jours après la fin d'un premier traitement par chimiothérapie (voir tableau 1). Le topotécan oral et intraveineux montre une palliation des symptômes similaires chez les patients ayant un CPPC en rechute sensible et auto-évaluant leurs symptômes sur une échelle ouverte dans chacune de ces deux études.

Tableau 1. Résumé de la survie, du taux de réponse, et du temps de progression chez des patients atteints d'un CPPC et traités par Topotecan oral ou intraveineux

	Etude 065		Etude 396	
	topotécan oral	topotécan intraveineux	topotécan oral	topotécan intraveineux
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Médiane de survie (semaines) (IC 95%)	32,3 (26,3 – 40,9)	25,1 (21,1 – 33,0)	33,0 (29,1 – 42,4)	35,0 (31,0 – 37,1)
Hazard ratio (IC 95%)	0,88 (0,59 – 1,31)		0,88 (0,7 – 1,11)	
Taux de réponse (%) (IC 95%)	23,1 (11,6 – 34,5)	14,8 (5,3 – 24,3)	18,3 (12,2 – 24,4)	21,9 (15,3 – 28,5)
Différence entre les taux de réponse (IC 95%)	8,3 (-6,6 – 23,1)		-3,6 (-12,6 – 5,5)	
Temps médian de progression (semaines) (IC 95%)	14,9 (8,3 – 21,3)	13,1 (11,6 – 18,3)	11,9 (9,7 – 14,1)	14,6 (13,3 – 18,9)
Hazard ratio (IC 95%)	0,76 (0,60 – 1,35)		1,21 (0,96 – 1,53)	

N = nombre total de patients traités.

IC = intervalle de confiance.

Dans un autre essai clinique de phase III randomisé comparant le topotécan intraveineux au cyclophosphamide, adriamycine (doxorubicine) et vincristine (protocole CAV) chez les patients en rechute et sensibles à la première ligne de traitement, le taux de réponse global était de 24,3 % dans le groupe topotécan comparé à 18,3 % dans le groupe CAV. Le délai médian de progression était similaire dans les 2 groupes (13,3 semaines et 12,3 semaines respectivement). La médiane de survie pour les 2 groupes était de 25 et 24,7 semaines respectivement. Le risque relatif en terme de survie entre le topotécan IV et le protocole CAV était de 1,04 (IC 95 %: 0,78 – 1,40).

Le taux de réponse au topotécan dans l'ensemble des études sur le CPPC (n=480) pour les patients en rechute et sensibles à une première ligne de traitement était de 20,2 %. La médiane de survie était de 30,3 semaines (IC 95 %: 27,6 - 33,4).

Dans une population de patients réfractaires (ceux ne répondant pas à la première ligne de traitement), le taux de réponse au topotécan était de 4,0 %.

Carcinome du col de l'utérus

Dans un essai clinique randomisé comparatif de phase III réalisé par le « Gynaecological Oncology Group » (GOG 0179), l'association topotécan + cisplatine (n=147) a été comparée au cisplatine en monothérapie (n=146) chez les patientes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus de stade histologique IV-B confirmé, en rechute ou réfractaire qui ne relève pas d'un traitement curatif par chirurgie et/ou radiothérapie. L'association topotécan + cisplatine a

montré un bénéfice statistiquement significatif sur la survie globale par rapport au cisplatine en monothérapie après ajustement pour analyses intermédiaires (Log-rank $p=0,033$).

Tableau 2. Résultats de l'étude GOG-0179

Tableau 2: Résultats de l'étude GOG 0175

Population en intention de traiter (ITT)		
	cisplatine 50 mg/m² J.1 q21 d.	cisplatine 50 mg/m² J.1 + topotécan 0,75 mg/m² x3J q21
Survie (mois)	n = 146	n = 147
Médiane (IC 95%)	6,5 (5,8 – 8,8)	9,4 (7,9 – 11,9)
HR (IC 95%)	0,76 (0,59 -0,98)	
Log-rank p	0,033	
Patients sans chimioradiothérapie par cisplatine préalable		
	cisplatine	topotécan/cisplatine
Survie (mois)	n = 46	n = 44
Médiane (IC 95%)	8,8 (6,4 - 11,5)	15,7 (11,9 - 17,7)
HR (IC 95%)	0,51 (0,31 à 0,82)	
Patients avec chimioradiothérapie par cisplatine préalable		
	cisplatine	topotécan/cisplatine
Survie (mois)	n = 72	n = 69
Médiane (IC 95%)	5,9 (4,7 - 8,8)	7,9 (5,5 - 10,9)
HR (IC 95%)	0,85 (0,59 - 1,21)	

Chez les patientes ($n=39$) présentant des récurrences dans les 180 jours suivant la chimioradiothérapie avec cisplatine, la survie médiane pour le bras topotécan + cisplatine était de 4,6 mois (IC 95%: 2,6 à 6,1) contre 4,5 mois (IC 95%: 2,9 à 9,6) pour le bras cisplatine, avec un HR de 1,15 (0,59 à 2,23). Chez ces patientes ($n=102$) avec récurrence après 180 jours, la survie médiane pour le bras topotécan + cisplatine était de 9,9 mois (IC 95%: 7 à 12,6) contre 6,3 mois (IC 95%: 4,9 à 9,5) pour le bras cisplatine avec un HR de 0,75 (0,49 à 1,16).

Population pédiatrique

Topotecan a été également évalué dans la population pédiatrique; cependant, seules des données limitées sur l'efficacité et la tolérance sont disponibles.

Dans un essai ouvert incluant des enfants ($n = 108$, tranche d'âge: nourrissons à 16 ans) atteints de tumeurs solides récidivantes ou en progression, topotécan a été administré à la dose initiale de 2,0 mg/m² en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours puis toutes les 3 semaines pendant une année au maximum selon la réponse observée. Les tumeurs étudiées étaient de type: sarcome d'Ewing/tumeur neuroectodermale primitive, neuroblastome, ostéoblastome, et rhabdomyosarcome. L'activité antitumorale a été démontrée principalement chez les patients ayant un neuroblastome. Les toxicités de topotécan dans cette population pédiatrique atteinte de tumeurs solides en rechute ou réfractaires étaient similaires à celles observées préalablement chez les patients adultes. Dans cette étude, quarante six patients (43%) ont reçu du G-CSF sur 192 cures (42,1%); soixante cinq (60%) ont reçu des transfusions de concentré de globules rouges et cinquante (46%) des plaquettes sur 139 et 159 cures (30,5% et 34,9%) respectivement. En raison de la myélosuppression dose limitante, la Dose Maximale Tolérée (DMT) a été établie à 2,0 mg/m²/jour avec le G-CSF et 1,4 mg/m²/jour sans G-CSF dans une étude de pharmacocinétique dans une population pédiatrique atteinte de tumeurs réfractaires solides (voir rubrique 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une perfusion intraveineuse de topotécan de 30 minutes à des doses de 0,5 à 1,5 mg/m²/jour sur cinq jours, il a été démontré que topotécan a une clairance plasmatique élevée de 62 l/h (DS 22), correspondant à environ 2/3 du flux sanguin hépatique. Son volume de distribution était également important, près de 132 l (DS 57) et sa demi-vie relativement courte de 2 à 3 heures. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques n'a suggéré aucun

changement de la pharmacocinétique pendant les 5 jours d'administration. L'aire sous la courbe (AUC) a augmenté à peu près proportionnellement à la dose. Il n'y a pas ou peu d'accumulation du topotécan lors de l'administration de doses répétées journalières et il n'a pas été mis en évidence de modification de la PK après administration de doses multiples. Les études pré cliniques indiquent une faible liaison du topotécan aux protéines plasmatiques (35%) et une distribution entre les cellules sanguines et le plasma assez homogène.

L'élimination du topotécan n'a été que partiellement étudiée chez l'homme. La voie principale de clairance du topotécan est l'hydrolyse du cycle lactone pour former un carboxylate à cycle ouvert.

La métabolisation représente moins de 10 % de l'élimination du topotécan. Un métabolite N-déméthylé, pour lequel une activité inférieure ou égale à la molécule mère a été montrée sur des modèles cellulaires, a été retrouvé dans les urines, le plasma et les fèces. Le rapport moyen des AUC métabolite/molécule mère était inférieur à 10 %, à la fois pour le topotécan total et le topotécan lactone. Un dérivé O-glucurono-conjugué du topotécan et du N-déméthyl-topotécan a été identifié dans l'urine.

La quantité totale de molécules apparentées au médicament retrouvées représente 76 % de la dose intraveineuse de topotécan administrée sur 5 jours. Approximativement 51 % sont éliminés sous forme de topotécan total et 3 % sous forme de N-déméthyl-topotécan dans l'urine. L'élimination fécale du topotécan sous forme totale représente 18 % alors que l'élimination fécale du N-déméthyl-topotécan est de 1,7 %. Au total, le métabolite N-déméthylé représente en moyenne moins de 7 % (intervalle entre 4 et 9 %) de l'ensemble des molécules apparentées au médicament retrouvées dans l'urine et les fèces. Moins de 2 % du dérivé O-glucurono-conjugué du topotécan et O-glucurono-conjugué du N-déméthyl-topotécan sont retrouvés dans les urines.

Les données *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent la présence d'une faible quantité de topotécan N-déméthylé. *In vitro*, topotécan n'a inhibé chez l'homme ni les enzymes P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, ou CYP4A, ni les enzymes cytosoliques (la dihydropyrimidine ou la xanthine oxydase).

Lorsque topotécan est administré en association avec cisplatine (cisplatine à J1, topotécan de J1 à J5), la clairance du topotécan était diminuée à J5 par rapport à J1 (19,1 l/h/m² versus 21,3 l/h/m² [n = 9]) (voir rubrique 4.5).

La clairance plasmatique chez les patients ayant une insuffisance hépatique (bilirubinémie entre 1,5 et 10 mg/dl) a diminué jusqu'à 67 % par rapport au groupe témoin. La demi-vie du topotécan a augmenté d'environ 20 %, mais aucun changement du volume de distribution n'a été noté. La clairance plasmatique du topotécan total (formes active et inactive) chez l'insuffisant hépatique n'a diminué que d'environ 10 % par rapport aux patients du groupe témoin.

La clairance plasmatique chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine entre 41 et 60 ml/min) a diminué jusqu'à environ 67 % par rapport aux patients du groupe témoin. Le volume de distribution a diminué légèrement, et par conséquent, la demi-vie n'a augmenté que de 14 %. Chez l'insuffisant rénal modéré, la clairance plasmatique du topotécan a été réduite à 34 % de la valeur du groupe témoin. La demi-vie moyenne est passée de 1,9 à 4,9 heures.

Au cours d'une étude de population, un certain nombre de facteurs dont l'âge, le poids et l'ascite n'ont pas eu d'effet significatif sur la clairance du topotécan total (formes active et inactive).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du topotécan administré en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours a été évaluée dans deux études. Une étude incluait des doses allant de 1,4 mg/m² à 2,4 mg/m² chez des enfants (âgés de 2 à 12 ans, n = 18), des adolescents (âgés de 12 à 16 ans, n = 9), et des jeunes adultes (âgés de 16 à 21 ans, n = 9) atteints de tumeurs solides réfractaires. La seconde

étude incluait des doses allant de 2,0 mg/m² à 5,2 mg/m² chez des enfants (n = 8), des adolescents (n = 3), et des jeunes adultes (n = 3) atteints de leucémie. Dans ces études, il n'y avait aucune différence apparente concernant la pharmacocinétique du topotécan observée chez les enfants, les adolescents, et les jeunes adultes atteints d'une tumeur solide ou d'une leucémie, mais ces données sont trop limitées pour en tirer des conclusions précises.

5.3 Données de sécurité précliniques

Topotecan, de par son mécanisme d'action, s'est montré génotoxique *in vitro* lors des tests sur cellules de mammifères (cellules de lymphome de souris et lymphocytes humains) et *in vivo* sur les cellules de la moelle osseuse de souris. Topotecan s'est également révélé embryotoxique et foetotoxique lorsqu'il est administré chez le rat et le lapin.

Dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat avec le topotécan, il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité mâles et ou femelle; cependant, chez les femelles, une ovulation multiple et une légère augmentation de la perte pré-implantatoire ont été observées.

Le potentiel carcinogène du topotécan n'a pas été étudié.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique (E507) (pour ajuster le pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, sauf ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture:
18 mois.

Solution diluée:

Du point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement. Si tel n'est pas le cas, les temps de conservation en cours d'utilisation et les conditions avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à 20 °C - 25 °C dans des conditions d'éclairage ambiant.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à plus de 25 °C.

Conserver le flacon dans son emballage extérieur afin de protéger ce médicament de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml de solution à diluer en flacon de verre transparent de type 1, avec un bouchon gris en caoutchouc butyle, scellé par une capsule aluminium à opercule en polypropylène bleu, et une collerette jaune sur le flacon.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Précautions générales

Les procédures habituelles pour la manipulation correcte et l'élimination des médicaments anticancéreux doivent être adoptées, c'est-à-dire:

- formation du personnel pour la reconstitution de la solution,
- pas de manipulation du médicament par des employées enceintes,
- lors de la reconstitution du médicament, le personnel doit porter des vêtements protecteurs y compris un masque, des lunettes protectrices et des gants,
- tout le matériel utilisé pour l'administration et le nettoyage, dont les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à hauts risques et être incinéré à température élevée. Les déchets liquides peuvent être éliminés par évacuation dans les canalisations d'eau et lavage à grande eau,
- en cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer abondamment avec de l'eau.

Instructions pour la dilution

Prêter attention à la concentration, sinon il y a un risque de surdosage engageant le pronostic vital.

Topotecan Eagle est une solution à diluer transparente de couleur jaune à orange et contient 3 mg/ml de topotécan, soit une concentration plus élevée que celle d'autres médicaments à base de topotécan pour perfusion intraveineuse.

L'utilisateur est tenu de signaler toute erreur de traitement.

Les tableaux de dosage ci-dessous doivent servir de référence:

Instructions pour la préparation en vue de l'administration par voie intraveineuse pour le cancer du poumon à petites cellules

Surface corporelle (m ²)	pour la dose recommandée de «1,5 mg/m ² »		pour une dose réduite de «1,25 mg/m ² »		pour une dose réduite de «1,0 mg/m ² »	
	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Ce médicament n'est plus autorisé

Instructions pour la préparation en vue de l'administration par voie intraveineuse pour le cancer du col de l'utérus

Surface corporelle (m ²)	pour la dose recommandée de «0,75 mg/m ² »		pour une dose réduite de «0,60 mg/m ² »		pour une dose réduite de «0,45 mg/m ² »	
	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,68
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Topotecan Eagle doit ensuite être dilué soit dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 % m/V), soit dans une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 % m/V), afin d'obtenir une concentration finale de topotécan comprise entre 25 µg/ml et 50 µg/ml dans la solution à perfuser au patient. La dilution doit être réalisée dans des conditions d'asepsie stricte (par exemple sous hotte à flux laminaire).

Élimination

Topotecan Eagle 3 mg/ml est réservé à un usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
United Kingdom
Tél: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/744/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

22 Décembre 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution à diluer pour perfusion contient 3 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).

Chaque flacon multidose de 5 ml contient 15 mg de topotécan.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente jaune clair à orange, pH $\leq 1,2$.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Topotecan en monothérapie est indiqué dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute lorsque la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée (voir rubrique 5.1).

Topotecan en association avec le cisplatine est indiqué chez les patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les patientes présentant un stade IV-B de la maladie. Chez les patientes ayant été préalablement exposées au cisplatine, il est nécessaire de respecter un intervalle libre de traitement suffisant afin de justifier un traitement par l'association (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Lors de l'association avec le cisplatine, le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine doit être consulté.

Avant l'administration de la première cure de topotécan, les patients doivent avoir un nombre de polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$, un nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ et un taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

Cancer du poumon à petites cellules

Posologie initiale

La dose recommandée de topotécan est de $1,5 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle/jour administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant cinq jours consécutifs, avec un intervalle de trois semaines entre le début de chaque cure. Si le traitement est bien toléré, il pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Posologie ultérieure

Topotecan ne doit pas être réadministré si le nombre de polynucléaires neutrophiles est $\leq 1 \times 10^9/l$, celui des plaquettes $\leq 100 \times 10^9/l$ et si le taux d'hémoglobine est $\leq 9 \text{ g/dl}$ (après transfusion si nécessaire).

La pratique médicale usuelle en oncologie pour la prise en charge d'une neutropénie est soit d'administrer le topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF) soit de réduire la dose pour maintenir le nombre de neutrophiles.

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patients ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à une fièvre ou une infection, ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être réduite de $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pour obtenir $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ (voire une réduction ultérieure à $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ si nécessaire).

On doit également réduire les doses si le nombre de plaquettes est inférieur à $25 \times 10^9/l$. Au cours des essais cliniques lorsque la dose avait été réduite à $1,0 \text{ mg/m}^2$ et qu'une nouvelle réduction de la dose était nécessaire pour contrôler les effets indésirables, l'administration de topotécan a été arrêtée.

Carcinome du col de l'utérus

Posologie initiale

La dose recommandée de topotécan est de $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ administrée en perfusion intraveineuse quotidienne de 30 minutes du jour J1 à J3. Le cisplatine est administré en perfusion intraveineuse à J1 à la dose de $50 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$, après la dose de topotécan. Ce protocole de traitement est répété tous les 21 jours pendant six cures ou jusqu'à progression de la maladie.

Posologie ultérieure

Topotecan ne doit pas être réadministré si le nombre de polynucléaires neutrophiles est $< 1,5 \times 10^9/l$, le nombre des plaquettes est $< 100 \times 10^9/l$ et le taux d'hémoglobine est $< 9 \text{ g/dl}$ (après transfusion si nécessaire).

La pratique médicale usuelle en oncologie pour la prise en charge d'une neutropénie est soit d'administrer le topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF) soit de réduire la dose pour maintenir le nombre de neutrophiles.

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patientes ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être diminuée de 20 %, soit $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$, pour les cures suivantes (voire une réduction ultérieure à $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ si nécessaire).

Il est recommandé de réduire la dose de la même manière si le nombre de plaquettes est $< 25 \times 10^9/l$.

Posologie chez les patients insuffisants rénaux

Monothérapie (cancer du poumon à petites cellules)

Il n'y a pas suffisamment de données disponibles pour recommander une dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est $< 20 \text{ ml/min}$. Les données disponibles indiquent que la dose doit être réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée. La dose recommandée de topotécan en monothérapie pour les patients ayant un carcinome de l'ovaire ou un carcinome pulmonaire à petites cellules dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 39 ml/min , est de $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pendant cinq jours consécutifs.

Traitement en association (carcinome du col de l'utérus)

Dans les essais cliniques réalisés avec topotécan associé au cisplatine pour le traitement du cancer du col de l'utérus, le traitement n'a été débuté que chez des patientes ayant une créatininémie $\leq$ à 1,5 mg/dl. Si, pendant le traitement associant topotécan/cisplatine la créatininémie excède 1,5 mg/dl, il est recommandé de consulter le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine pour toute éventuelle réduction de dose / poursuite du traitement. Si le cisplatine est interrompu, les données concernant la poursuite du topotécan en monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus sont insuffisantes.

Population pédiatrique

Les données chez l'enfant sont limitées, c'est pourquoi aucune recommandation de traitement par Topotecan dans la population pédiatrique ne peut être apportée (voir rubriques 5.1 et 5.2).

La concentration en topotécan dans le flacon de 5 ml (3 mg/ml) est plus élevée que celle d'autres médicaments à base de topotécan. Il est important de diluer davantage Topotecan Eagle avant son utilisation (voir rubrique 6.6).

Prêter attention à la concentration, sinon il y a un risque de surdosage engageant le pronostic vital.

La concentration de la dose de Topotecan Eagle (3 mg/ml) est plus élevée que celle d'autres médicaments à base de topotécan administrés par perfusion (qui est en général de 1 mg/ml). Topotecan Eagle doit être dilué pour obtenir une concentration finale comprise entre 25 µg/ml et 50 µg/ml (voir en rubrique 6.6 les instructions pour la dilution).

4.3 Contre-indications

Topotecan est contre-indiqué en cas:

- d'antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- d'allaitement (voir rubrique 4.6),
- de myélosuppression sévère antérieure au début de la première cure avec un nombre de polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ et/ou de plaquettes $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Topotecan Eagle doit être correctement dilué avant utilisation. La concentration en topotécan dans Topotecan Eagle est différente de celle d'autres médicaments à base de topotécan (voir rubrique 6.6 pour des instructions détaillées relatives à la dilution).

Prêter attention à la concentration, sinon il y a un risque de surdosage engageant le pronostic vital.

La concentration de la dose de Topotecan Eagle (3 mg/ml) est plus élevée que celle d'autres médicaments à base de topotécan administrés par perfusion (qui est en général de 1 mg/ml). Topotecan Eagle doit être dilué pour obtenir une concentration finale comprise entre 25 µg/ml et 50 µg/ml (voir en rubrique 6.6 les instructions pour la dilution).

La toxicité hématologique est liée à la dose et l'hémogramme complet incluant les plaquettes doit être surveillé régulièrement (voir rubrique 4.2).

Comme avec d'autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une myélosuppression sévère. Une myélosuppression conduisant à des sepsis et des décès liés à des sepsis ont été rapportés chez des patients traités par topotécan (voir rubrique 4.8).

Les neutropénies induites par le topotécan peuvent être à l'origine de colites neutropéniques. Des colites neutropéniques d'évolution fatale ont été rapportées au cours d'essais cliniques réalisés avec le topotécan. Une colite neutropénique doit être suspectée chez les patients présentant une fièvre, une neutropénie et des douleurs abdominales évocatrices de cette pathologie.

Le topotécan a été associé à des cas de pathologie pulmonaire interstitielle, certaines ayant eu une évolution fatale (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque sous-jacents comprennent: antécédents de pathologie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire, cancer du poumon, irradiations thoraciques et prise de médicaments pneumotoxiques et/ou de facteurs de croissance. Les patients doivent être suivis pour des symptômes pulmonaires révélateurs d'une pathologie pulmonaire interstitielle (par exemple toux, fièvre, dyspnée et/ou hypoxie), et le topotécan doit être arrêté si un nouveau diagnostic de pathologie pulmonaire interstitielle est confirmé.

Le topotécan seul et le topotécan en association avec le cisplatine est couramment associé à des thrombocytopénies cliniquement significatives. Cela doit être pris en compte lors de la prescription de Topotecan, par exemple dans le cas où l'on envisage de traiter des patients présentant un risque accru de saignement de la tumeur.

Comme attendu, les patients avec un faible indice de performance (PS $\leq$ 1) ont un taux de réponse plus faible et une incidence plus élevée de complications, telles qu'une fièvre, une infection et un sepsis (voir rubrique 4.8). Une évaluation précise de l'indice de performance au moment où le traitement est administré est importante, afin de s'assurer que l'état des patients ne s'est pas dégradé en indice de performance 3.

Les données sur l'utilisation de topotécan chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) ou une insuffisance hépatique grave (bilirubinémie ≥ 10 mg/dl) dues à une cirrhose sont insuffisantes. Il n'est pas recommandé d'utiliser topotécan chez ces patients.

Un faible nombre de patients insuffisants hépatiques (bilirubinémie comprise entre 1,5 et 10 mg/dl) ont reçu une dose de topotécan par voie intraveineuse de 1,5 mg/m² pendant 5 jours, toutes les 3 semaines. Une réduction de la clairance du topotécan a été observée. Cependant, il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez ces patients.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude de pharmacocinétique d'interaction *in vivo* chez l'homme n'a été réalisée.

Le topotécan n'inhibe pas chez l'homme les enzymes P450 (voir rubrique 5.2). Au cours d'une étude de population avec la forme intraveineuse, la pharmacocinétique du topotécan total (forme active et inactive) ne semble pas avoir été significativement modifiée par l'association au granisetron, à l'ondansétron, à la morphine ou aux corticostéroïdes.

Lorsque topotécan est utilisé en association avec d'autres produits de chimiothérapie, les doses de chacun de ces médicaments peuvent être réduites afin d'améliorer leur tolérance. Cependant, il existe une interaction distincte et séquence-dépendante en cas d'association à des dérivés du platine. Cette interaction dépend du jour d'administration du dérivé du platine: jour 1 ou jour 5 de l'administration du topotécan. Si le cisplatine ou le carboplatine est donné au premier jour d'administration du topotécan, une dose plus faible de chacun des produits doit être administrée afin d'améliorer la tolérance, en comparaison avec la dose de chacun des produits qui doit être donnée si le dérivé du platine est administré le 5^{ème} jour de l'administration du topotécan.

Lorsque le topotécan (0,75 mg/m²/jour pendant 5 jours consécutifs) et cisplatine (60 mg/m²/jour à J1) ont été administrés à 13 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, une légère

augmentation de l'AUC (12 %, n=9) et de la C_{max} (23 %, n=11) a été observée à J5. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, des méthodes de contraception efficaces doivent être conseillées lorsque l'un des partenaires est traité par topotécan.

Femmes en âge d'avoir des enfants

Les études précliniques ont montré que le topotécan est responsable de malformations et de mortalité embryo-foetale (voir rubrique 5.3). Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une souffrance fœtale et il est donc conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse durant le traitement par le topotécan.

Grossesse

Si le topotécan est utilisé durant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte durant le traitement par le topotécan, elle doit être avertie des dangers probables pour le fœtus.

Allaitement

Topotecan est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). En l'absence de données relatives au passage du topotécan dans le lait maternel humain, l'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement.

Fécondité

Aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été observé dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat (voir rubrique 5.3). Cependant, comme d'autres produits cytotoxiques, topotecan est génotoxique et des effets sur la fertilité, y compris la fertilité masculine, ne peuvent être exclus.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Aucune étude n'a été conduite sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, au cas où une fatigue ou une asthénie persiste, l'attention doit être attirée sur les risques liés à la conduite ou à l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Au cours des études de recherche de dose portant sur 523 patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire et 631 patients en rechute d'un cancer du poumon à petites cellules, la toxicité hématologique du topotécan en monothérapie a été dose limitante. La toxicité était prévisible et réversible. Il n'y avait pas de signes de toxicité cumulative hématologique ou non-hématologique.

Lors des essais cliniques réalisés chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus, le profil de tolérance du topotécan co-administré avec le cisplatine a été comparable à celui observé avec le topotécan en monothérapie. La toxicité hématologique globale a été inférieure chez les patientes traitées par l'association topotécan + cisplatine par rapport à celles traitées par topotécan en monothérapie, mais supérieure à celle observée avec cisplatine seul.

Des événements indésirables supplémentaires ont été observés lorsque topotecan a été associé au cisplatine. Cependant, ces événements ont été observés avec le cisplatine en monothérapie et n'ont pas été attribuables au topotécan. Le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine doit être consulté pour la liste complète des effets indésirables relatifs à son utilisation.

Les données de tolérance du topotécan en monothérapie sont présentées ci-dessous.

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue (à partir de tous les effets indésirables rapportés). Les fréquences sont définies comme: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés et non connu (ne pouvant être estimées à partir des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent: neutropénie fébrile, neutropénie (voir Affections gastro-intestinales), thrombocytopénie, anémie, leucopénie

Fréquent: pancytopénie

Fréquence indéterminée: saignements sévères (associés à la thrombocytopénie)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare: pathologie pulmonaire interstitielle (dont certains cas d'évolution fatale)

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: nausées, vomissements et diarrhées (tous ces effets indésirables peuvent être sévères), constipation, douleurs abdominales¹, mucites

¹ Des colites neutropéniques, d'évolution parfois fatale, ont été rapportées comme complication d'une neutropénie induite par le topotécan (voir rubrique 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent: alopecie

Fréquent: prurit

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent: anorexie (qui peut être sévère)

Infections et infestations

Très fréquent: infection

Fréquent: sepsis²

² Des décès dus à une septicémie ont été rapportés chez des patients traités avec topotécan (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent: fièvre, asthénie, fatigue

Fréquent: malaise

Très rare: extravasation³

³ Une extravasation a été très rarement rapportée. Les réactions se sont avérées légères et n'ont généralement pas nécessité de traitement spécifique.

Affections du système immunitaire

Fréquent: réaction d'hypersensibilité, dont rash

Rare: réaction anaphylactique, angioedème, urticaire

Affections hépatobiliaires

Fréquent: hyperbilirubinémie

Les effets indésirables listés ci-dessus peuvent potentiellement se produire à une fréquence plus élevée chez les patients ayant un faible indice de performance (voir rubrique 4.4).

Les fréquences associées aux effets indésirables hématologiques ou non-hématologiques décrits ci-dessous sont issus de rapports d'effets indésirables considérés liés ou possiblement liés au traitement par topotécan.

Hématologiques

Neutropénie: sévère (nombre de polynucléaires neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) observée chez 55 % des patients durant la première cure et avec une durée $\geq$ sept jours dans 20 % des cas et chez 77 % des patients au total (39 % des cures). Associées à une neutropénie sévère, une fièvre ou une infection sont survenues chez 16 % des patients durant la première cure et chez 23 % des patients au total (6 % des cures). Le temps médian avant apparition d'une neutropénie sévère a été de neuf jours et la durée médiane de sept jours. La neutropénie sévère a duré plus de sept jours dans 11 % de l'ensemble des cures. Parmi les patients traités au cours des études cliniques (incluant les patients avec une neutropénie sévère et ceux sans neutropénie sévère), 11 % (4 % des cures) ont développé une fièvre et 26 % (9 % des cures) ont développé une infection. De plus, 5 % de l'ensemble des patients traités (1 % des cures) ont développé un syndrome septique (voir rubrique 4.4).

Thrombocytopénie: sévère (nombre de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/l$) chez 25 % des patients (8 % des cures); modérée (nombre de plaquettes entre $25 \times 10^9/l$ et $50 \times 10^9/l$) chez 25 % des patients (15 % des cures). Le temps médian avant apparition d'une thrombocytopénie sévère a été de 15 jours et la durée médiane de cinq jours. Une transfusion de plaquettes a été nécessaire dans 4 % des cures. Des cas de séquelles significatives liées à la thrombocytopénie incluant des décès dus à des saignements de la tumeur ont été peu fréquemment rapportés.

Anémie: modérée à sévère ($Hb \leq 8,0$ g/dl) chez 37 % des patients (14 % des cures). 52 % des patients (21 % des cures) ont reçu une transfusion de globules rouges.

Non-hématologiques

Les effets non-hématologiques le plus souvent rapportés ont été d'ordre gastro-intestinal tels que nausées (52 %), vomissements (32 %) et diarrhées (18 %), constipation (9 %) et mucites (14 %). La fréquence des nausées, des vomissements, des diarrhées et des mucites sévères (grade 3 ou 4) a été respectivement de 4 - 3 - 2 et 1 %.

Des douleurs abdominales bénignes ont aussi été rapportées chez 4 % des patients.

Il a été observé une fatigue chez environ 21 % des patients et une asthénie chez environ 16 % d'entre eux au cours de leur traitement par topotécan. La fréquence des fatigues et asthénies sévères (grade 3 ou 4) a été respectivement de 3 % et 3 %.

Une alopecie totale ou prononcée a été observée chez 30 % des patients et une alopecie partielle, chez 15 % d'entre eux.

D'autres manifestations sévères à type d'anorexie (12 %), de malaise (3 %) et d'hyperbilirubinémie (1 %) liées ou possiblement liées au traitement par topotécan ont été observées.

Des réactions d'hypersensibilité incluant rash, urticaire, angioedème et réactions anaphylactiques ont été rarement rapportées. Dans les études cliniques, un rash a été rapporté chez 4 % des patients et un prurit chez 1,5 % des patients.

4.9 Surdosage

Il n'y a aucun antidote connu pour les surdosages au topotécan. Les complications principales d'un surdosage pourraient être une myélodépression et une mucite.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Autre agent antinéoplasique code ATC: L01XX17

L'activité anti-tumorale du topotécan se caractérise par l'inhibition de la topoisomérase I, enzyme qui joue un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN, en levant la contrainte de torsion en aval de la fourche de réplication. Topotecan inhibe la topoisomérase I en stabilisant le complexe covalent enzyme/ADN (ayant une cassure monobrin), étape intermédiaire du mécanisme catalytique. L'inhibition de la topoisomérase I par topotécan se traduit au niveau cellulaire par l'induction des lésions simple-brin de l'ADN.

Cancer du poumon à petites cellules en rechute

Une étude clinique de phase III (Etude 478) a évalué l'utilisation d'un traitement symptomatique adapté (Best Supportive Care, BSC) seul (n=70) ou associé au topotécan oral (n=71) chez des patients en rechute après un traitement de première ligne (délai de progression – Time to progression, TTP- médian après traitement de première ligne: 84 jours pour topotécan oral + BSC; 90 jours pour BSC seul) lorsque la réintroduction de la première ligne de chimiothérapie intraveineuse n'était pas appropriée. Le groupe topotécan oral + BSC présentait une amélioration significative de la survie globale comparé au groupe BSC seul (Log-rank $p=0,0104$). Le hazard ratio non ajusté du groupe topotécan oral + BSC comparé au groupe BSC seul était de 0,64 (95% IC: 0,45 – 0,90). Le temps de survie médian chez les patients traités avec topotécan+ BSC a été de 25,9 semaines (IC 95 %: 18,3 - 31,6) alors que chez les patients recevant uniquement le BSC, le temps de survie médian a été de 13,9 semaines (IC 95 %: 11,1 - 18,6) ($p = 0,0104$).

L'auto évaluation des symptômes des patients utilisant une évaluation ouverte montre une tendance à l'amélioration des symptômes avec le topotécan oral + BSC.

Une étude de phase II (Etude 065) et une étude de phase III (Etude 396) ont été menées pour évaluer l'efficacité du topotécan oral *versus* le topotécan intraveineux chez des patients en rechute depuis plus de 90 jours après la fin d'un premier traitement par chimiothérapie (voir tableau 1). Le topotécan oral et intraveineux montre une palliation des symptômes similaires chez les patients ayant un CPPC en rechute sensible et auto-évaluant leurs symptômes sur une échelle ouverte dans chacune de ces deux études.

Tableau 1. Résumé de la survie, du taux de réponse et du temps de progression chez des patients atteints d'un CPPC et traités par Topotecan oral ou intraveineux

	Étude 065		Étude 396	
	Topotecan <u>oral</u>	Topotecan <u>intraveineux</u>	Topotecan <u>oral</u>	Topotecan <u>intraveineux</u>
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Médiane de survie (semaines) (IC 95%)	32,3 (26,3 – 40,9)	25,1 (21,1 – 33,0)	33,0 (29,1 – 42,4)	35,0 (31,0 – 37,1)
Hazard ratio (IC 95%)	0,88 (0,59 – 1,31)		0,88 (0,7 – 1,11)	
Taux de réponse (%) (IC 95%)	23,1 (11,6 – 34,5)	14,8 (5,3 – 24,3)	18,3 (12,2 – 24,4)	21,9 (15,3 – 28,5)
Différence entre les taux de réponse (IC 95%)	8,3 (-6,6 – 23,1)		-3,6 (-12,6 – 5,5)	
Temps médian de progression (semaines) (IC 95%)	14,9 (8,3 – 21,3)	13,1 (11,6 – 18,3)	11,9 (9,7 – 14,1)	14,6 (13,3 – 18,9)
Hazard ratio (IC 95%)	0,90 (0,60 – 1,35)		1,21 (0,96 – 1,53)	

N = nombre total de patients traités.

IC = intervalle de confiance.

Dans un autre essai clinique de phase III randomisé comparant topotécan intraveineux au cyclophosphamide, adriamycine (doxorubicine) et vincristine (protocole CAV) chez les patients en rechute et sensibles à la première ligne de traitement, le taux de réponse global était de 24,3 % dans le groupe topotécan comparé à 18,3 % dans le groupe CAV. Le délai médian de progression était similaire dans les 2 groupes (13,3 semaines et 12,3 semaines respectivement).

La médiane de survie pour les 2 groupes était de 25 et 24,7 semaines respectivement. Le risque relatif en terme de survie entre le topotécan IV et le protocole CAV était de 1,04 (IC 95 %: 0,78 – 1,40).

Le taux de réponse au topotécan dans l'ensemble des études sur le CPPC (n=480) pour les patients en rechute et sensibles à une première ligne de traitement était de 20,2 %. La médiane de survie était de 30,3 semaines (IC 95 %: 27,6 - 33,4).

Dans une population de patients réfractaires (ceux ne répondant pas à la première ligne de traitement), le taux de réponse au topotécan était de 4,0 %.

Carcinome du col de l'utérus

Dans un essai clinique randomisé comparatif de phase III réalisé par le « Gynaecological Oncology Group » (GOG 0179), l'association topotécan + cisplatine (n=147) a été comparée au cisplatine en monothérapie (n=146) chez les patientes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus de stade histologique IV-B confirmé, en rechute ou réfractaire qui ne relève pas d'un traitement curatif par chirurgie et/ou radiothérapie. L'association topotécan + cisplatine a montré un bénéfice statistiquement significatif sur la survie globale par rapport au cisplatine en monothérapie après ajustement pour analyses intermédiaires (Log-rank p = 0,033).

Tableau 2. Résultats de l'étude GOG-0179

Tableau 2: Résultats de l'étude SOG 0175

Population en intention de traiter (ITT)		
	cisplatine 50 mg/m ² J.1 q21 d	cisplatine 50 mg/m ² J.1 + topotécan 0,75 mg/m ² x3J q21
Survie (mois)	n = 146	n = 147
Médiane (IC 95%)	6,5 (5,8 – 8,8)	9,4 (7,9 – 11,9)
HR (IC 95%)	0,76 (0,59 -0,98)	
Log-rank p	0,033	
Patients sans chimioradiothérapie par cisplatine préalable		
	cisplatine	topotécan/cisplatine
Survie (mois)	n = 46	n = 44
Médiane (IC 95%)	8,8 (6,4 - 11,5)	15,7 (11,9 - 17,7)
HR (IC 95%)	0,51 (0,31 à 0,82)	
Patients avec chimioradiothérapie par cisplatine préalable		
	cisplatine	topotécan/cisplatine
Survie (mois)	n = 72	n = 69
Médiane (IC 95%)	5,9 (4,7 - 8,8)	7,9 (5,5 - 10,9)
HR (IC 95%)	0,85 (0,59 à 1,21)	

Chez les patientes (n=39) présentant des récurrences dans les 180 jours suivant la chimioradiothérapie avec cisplatine, la survie médiane pour le bras topotécan + cisplatine était de 4,6 mois (IC 95%: 2,6 à 6,1) contre 3,5 mois (IC 95%: 2,9 à 9,6) pour le bras cisplatine, avec un HR de 1,15 (0,59 à 2,23). Chez ces patientes (n=102) avec récurrence après 180 jours, la survie médiane pour le bras topotécan + cisplatine était de 9,9 mois (IC 95%: 7 à 12,6) contre 6,3 mois (IC 95%: 4,9 à 9,5) pour le bras cisplatine avec un HR de 0,75 (0,49 à 1,16).

Population pédiatrique

Topotecan a été également évalué dans la population pédiatrique; cependant, seules des données limitées sur l'efficacité et la tolérance sont disponibles.

Dans un essai ouvert incluant des enfants (n = 108, tranche d'âge: nourrissons à 16 ans) atteints de tumeurs solides récidivantes ou en progression, topotécan a été administré à la dose initiale de 2,0 mg/m² en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours puis toutes les 3 semaines pendant une année au maximum selon la réponse observée. Les tumeurs étudiées étaient de type: sarcome d'Ewing/tumeur

neuroectodermale primitive, neuroblastome, ostéoblastome, et rhabdomyosarcome. L'activité antitumorale a été démontrée principalement chez les patients ayant un neuroblastome. Les toxicités de topotécan dans cette population pédiatrique atteinte de tumeurs solides en rechute ou réfractaires étaient semblables à celles observées préalablement chez les patients adultes. Dans cette étude, quarante six patients (43%) ont reçu du G-CSF sur 192 cures (42,1%); soixante cinq (60%) ont reçu des transfusions de concentré de globules rouges et cinquante (46%) des plaquettes sur 139 et 159 cures (30,5% et 34,9%) respectivement. En raison de la myélosuppression dose limitante, la Dose Maximale Tolérée (DMT) a été établie à 2,0 mg/m²/jour avec le G-CSF et 1,4 mg/m²/jour sans G-CSF dans une étude de pharmacocinétique dans une population pédiatrique atteinte de tumeurs réfractaires solides (voir rubrique 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une perfusion intraveineuse de topotécan de 30 minutes à des doses de 0,5 à 1,5 mg/m²/jour sur cinq jours, il a été démontré que topotécan a une clairance plasmatique élevée de 62 l/h (DS 22), correspondant à environ 2/3 du flux sanguin hépatique. Son volume de distribution était également important, près de 132 l (DS 57) et sa demi-vie relativement courte de 2 à 3 heures. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques n'a suggéré aucun changement de la pharmacocinétique pendant les 5 jours d'administration. L'aire sous la courbe (AUC) a augmenté à peu près proportionnellement à la dose. Il n'y a pas ou peu d'accumulation du topotécan lors de l'administration de doses répétées journalières et il n'a pas été mis en évidence de modification de la PK après administration de doses multiples. Les études pré cliniques indiquent une faible liaison du topotécan aux protéines plasmatiques (35%) et une distribution entre cellules sanguines et plasma assez homogène.

L'élimination du topotécan n'a été que partiellement étudiée chez l'homme. La voie principale de clairance du topotécan a été l'hydrolyse du cycle lactone pour former un carboxylate à cycle ouvert.

La métabolisation représente moins de 10 % de l'élimination du topotécan. Un métabolite N-déméthylé, pour lequel une activité inférieure ou égale à la molécule mère a été montrée sur des modèles cellulaires, a été retrouvé dans les urines, le plasma et les fèces. Le rapport moyen des AUC métabolite/molécule mère était inférieur à 10 %, à la fois pour le topotécan total et le topotécan lactone. Un dérivé O-glucurono-conjugué du topotécan et du N-déméthyl-topotécan a été identifié dans l'urine.

La quantité totale de molécules apparentées au médicament retrouvées représente 71 à 76 % de la dose de topotécan administrée par voie intraveineuse sur 5 jours. Approximativement 51 % sont éliminés sous forme de topotécan total et 3 % sous forme de N-déméthyl-topotécan dans l'urine. L'élimination fécale du topotécan sous forme totale représente 18 % alors que l'élimination fécale du N-déméthyl-topotécan est de 1,1 %. Au total, le métabolite N-déméthylé représente en moyenne moins de 7 % (intervalle entre 4 et 9 %) de l'ensemble des molécules apparentées au médicament retrouvées dans l'urine et les fèces. Moins de 2 % du dérivé O-glucurono-conjugué du topotécan et O-glucurono-conjugué du N-déméthyl-topotécan sont retrouvés dans les urines.

Les données *in vitro* sur des microsomes hépatiques indiquent la présence d'une faible quantité de topotécan N-déméthylé. *In vitro*, topotécan n'a inhibé chez l'homme ni les enzymes P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, ou CYP4A, ni les enzymes cytosoliques (la dihydropyrimidine ou la xanthine oxydase).

Lorsque topotécan est administré en association avec cisplatine (cisplatine à J1, topotécan de J1 à J5), la clairance du topotécan était diminuée à J5 par rapport à J1 (19,1 L/h/m² versus 21,3 L/h/m² [n = 9]) (voir rubrique 4.5).

La clairance plasmatique chez les patients ayant une insuffisance hépatique (bilirubinémie entre 1,5 et 10 mg/dl) a diminué jusqu'à 67 % par rapport au groupe témoin. La demi-vie du topotécan a augmenté d'environ 30 %, mais aucun changement du volume de distribution n'a été noté. La

clairance plasmatique du topotécan total (formes active et inactive) chez l'insuffisant hépatique n'a diminué que d'environ 10 % par rapport aux patients du groupe témoin.

La clairance plasmatique chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine entre 41 et 60 ml/min) a diminué jusqu'à environ 67 % par rapport aux patients du groupe témoin. Le volume de distribution a diminué légèrement, et par conséquent, la demi-vie n'a augmenté que de 14 %. Chez l'insuffisant rénal modéré, la clairance plasmatique du topotécan a été réduite à 34 % de la valeur du groupe témoin. La demi-vie moyenne est passée de 1,9 à 4,9 heures.

Au cours d'une étude de population, un certain nombre de facteurs dont l'âge, le poids et l'ascite n'ont pas eu d'effet significatif sur la clairance du topotécan total (formes active et inactive).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du topotécan administré en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours a été évaluée dans deux études. Une étude incluait des doses allant de 1,4 mg/m² à 2,4 mg/m² chez des enfants (âgés de 2 à 12 ans, n = 18), des adolescents (âgés de 12 à 16 ans, n = 9) et des jeunes adultes (âgés de 16 à 21 ans, n = 9) atteints de tumeurs solides réfractaires. La seconde étude incluait des doses allant de 2,0 mg/m² à 5,2 mg/m² chez des enfants (n = 8), des adolescents (n = 3), et des jeunes adultes (n = 3) atteints de leucémie. Dans ces études, il n'y avait aucune différence apparente concernant la pharmacocinétique du topotécan observée chez les enfants, les adolescents, et les jeunes adultes atteints d'une tumeur solide ou d'une leucémie, mais ces données sont trop limitées pour en tirer des conclusions précises.

5.3 Données de sécurité précliniques

Topotecan, de par son mécanisme d'action, s'est montré génotoxique *in vitro* lors des tests sur cellules de mammifères (cellules de lymphome de souris et lymphocytes humains) et *in vivo* sur les cellules de la moelle osseuse de souris. Topotecan s'est également révélé embryotoxique et foetotoxique lorsqu'il est administré chez le rat et le lapin.

Dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat avec le topotécan, il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité mâles et ou femelles. Cependant, chez les femelles, une ovulation multiple et une légère augmentation de la perte pré-implantatoire ont été observées.

Le potentiel carcinogène du topotécan n'a pas été étudié.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique (E507) (pour ajuster le pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, sauf ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture:
3 ans.

Flacon après première ouverture

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour une durée de 14 jours à une température comprise entre 20 °C et 25 °C lorsque le médicament est conservé dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Du point de vue microbiologique, après ouverture, le produit peut être conservé pendant une durée maximale de 14 jours entre 20 °C et 25 °C. D'autres temps et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Solution diluée:

Du point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement. Si tel n'est pas le cas, les temps de conservation en cours d'utilisation et les conditions avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à 20 °C - 25 °C dans des conditions d'éclairage ambiant.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à plus de 25 °C.

Conserver le flacon dans son emballage extérieur afin de protéger ce médicament de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml de solution à diluer en flacon de verre transparent de type I, avec un bouchon gris en caoutchouc butyle, scellé par une capsule aluminium à opercule en polypropylène bleu, et une collerette jaune sur le flacon.

Chaque boîte contient 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Précautions générales

Les procédures habituelles pour la manipulation correcte et l'élimination des médicaments anticancéreux doivent être adoptées, c'est-à-dire:

- formation du personnel pour la reconstitution de la solution,
- pas de manipulation du médicament par des employées enceintes,
- lors de la reconstitution du médicament, le personnel doit porter des vêtements protecteurs y compris un masque, des lunettes protectrices et des gants,
- tout le matériel utilisé pour l'administration et le nettoyage, dont les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à hauts risques et être incinéré à température élevée. Les déchets liquides peuvent être éliminés par évacuation dans les canalisations d'eau et lavage à grande eau,
- en cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer abondamment avec de l'eau.

Instructions pour la dilution

Prêter attention à la concentration, sinon il y a un risque de surdosage engageant le pronostic vital.

Topotecan Eagle est une solution à diluer transparente de couleur jaune à orange et contient 3 mg/ml de topotécan, soit une concentration plus élevée que celle d'autres médicaments à base de topotécan pour perfusion intraveineuse.

L'utilisateur est tenu de signaler toute erreur de traitement.

Les tableaux de dosage ci-dessous doivent servir de référence:

Instructions pour la préparation en vue de l'administration par voie intraveineuse pour le cancer du poumon à petites cellules

Surface corporelle (m ²)	pour la dose recommandée de «1,5 mg/m ² »		pour une dose réduite de «1,25 mg/m ² »		pour une dose réduite de «1,0 mg/m ² »	
	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Ce médicament n'est plus autorisé

Instructions pour la préparation en vue de l'administration par voie intraveineuse pour le cancer du col de l'utérus

Surface corporelle (m ²)	pour la dose recommandée de «0,75 mg/m ² »		pour une dose réduite de «0,60 mg/m ² »		pour une dose réduite de «0,45 mg/m ² »	
	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,68
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Topotecan Eagle doit ensuite être dilué soit dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 % m/V), soit dans une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 % m/V), afin d'obtenir une concentration finale de topotécan comprise entre 25 µg/ml et 50 µg/ml dans la solution à perfuser au patient. La dilution doit être réalisée dans des conditions d'asepsie stricte (par exemple sous hotte à flux laminaire).

Élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
United Kingdom
Tél.: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/744/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

22 Décembre 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES RELATIVES À
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park

Wheatley Hall Road

Doncaster, DN2 4LT

Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est en place et opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de Gestion du Risque

Le titulaire de l'AMM mènera les activités de pharmacovigilance détaillées dans le plan de pharmacovigilance, telles que convenues dans le Plan de Gestion du Risque (PGR) présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes mises à jour ultérieures du PGR établies par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément aux recommandations du CHMP (Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use), le PGR mis à jour devra être soumis avec les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, une version actualisée du PGR devra être soumise:

- Dès réception d'une nouvelle information pouvant impacter les spécifications en cours relatives à la tolérance, le Plan de Pharmacovigilance, ou les activités de minimisation du risque
- Dans un délai de 90 jours à compter d'une étape importante (de pharmacovigilance ou de minimisation du risque)
- A la demande de l'Agence européenne du médicament.

PSUR

La périodicité des PSUR pour le médicament devra être semestrielle, sauf si le CHMP accepte qu'il en soit autrement.

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Avant le lancement du médicament dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir, avec l'autorité nationale compétente, du contenu et du format d'une communication d'informations de sécurité, concernant notamment la nécessité et le calendrier de toute communication d'informations de sécurité concernant le suivi, ainsi que la liste de diffusion de ces informations.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer qu'au moment du lancement du médicament, tous les professionnels de santé susceptibles d'utiliser et/ou de prescrire Topotecan Eagle aient reçu une communication d'informations de sécurité.

La communication d'informations de sécurité doit comprendre les éléments suivants:

- le risque d'erreur de traitement du fait de la concentration plus élevée que la concentration de dilution du médicament d'origine, avec des conséquences pouvant engager le pronostic vital;
- la mention de la collerette sur le flacon, constituant un rappel visuel de cette différence et l'instruction qu'elle ne doit à aucun moment être enlevée;
- les effets anticipés du surdosage (par exemple, une insuffisance médullaire);
- un encouragement à signaler les erreurs de traitement effectives et tout problème de sécurité pouvant résulter d'une erreur de traitement;
- un formulaire pour signaler les erreurs de traitement.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR Flacon de 1 ml****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion
topotécan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml de solution à diluer pour perfusion contient 3 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).
Chaque flacon contient 3 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate) dans 1 ml de solution à diluer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide chlorhydrique (E 507)
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse. Doit être dilué avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

CYTOTOXIQUE
Lire la notice avant utilisation.

Prêter attention à la concentration, sinon il y a un risque de surdosage engageant le pronostic vital.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation du produit dilué.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas conserver à plus de 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/744/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON 1 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion
Topotécan
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

À diluer avant utilisation.
Voir la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

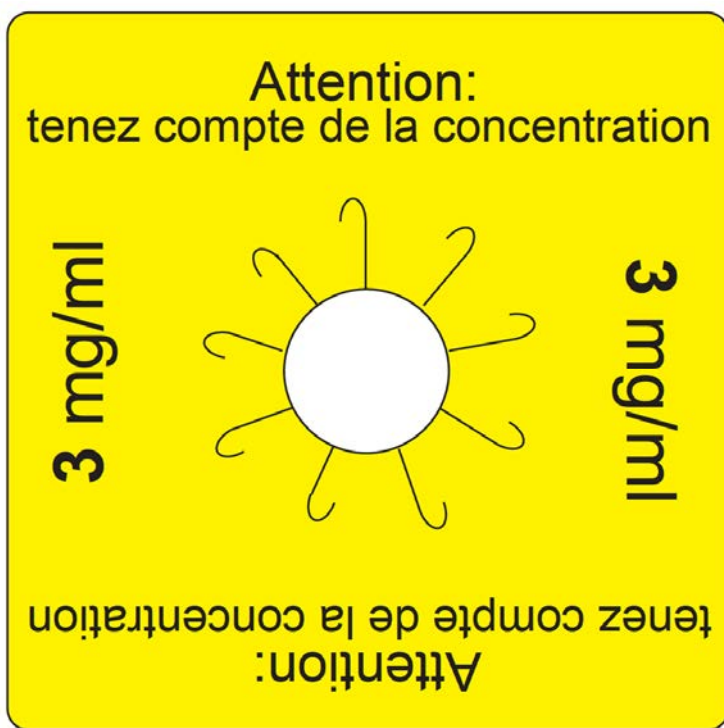
1 ml

6. AUTRE

Cytotoxique

Prêter attention à la concentration, sinon il y a un risque de surdosage engageant le pronostic vital.

Ce médicament n'est plus autorisé



Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR Flacon multidose 5 ml****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion
topotécan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml de solution à diluer pour perfusion contient 3 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).
Chaque flacon contient 15 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate) dans 5 ml de solution à diluer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide chlorhydrique (E 507)
Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
(3 mg/ml)
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse. Doit être dilué avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

CYTOTOXIQUE
Lire la notice avant utilisation.

Prêter attention à la concentration, sinon il y a un risque de surdosage engageant le pronostic vital.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Flacon multidose: après ouverture, conserver pendant une durée maximale de 14 jours entre 20 °C et 25 °C.

Ouvert le: JJ/MM/AA

Lire la notice pour la durée de conservation du produit dilué.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas conserver à plus de 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/744/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON 5 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion

Topotécan

IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

À diluer avant utilisation.

Voir la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Flacon multidose: après ouverture, conserver pendant une durée maximale de 14 jours entre 20 °C et 25 °C.

Ouvert le: JJ/MM/AA

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

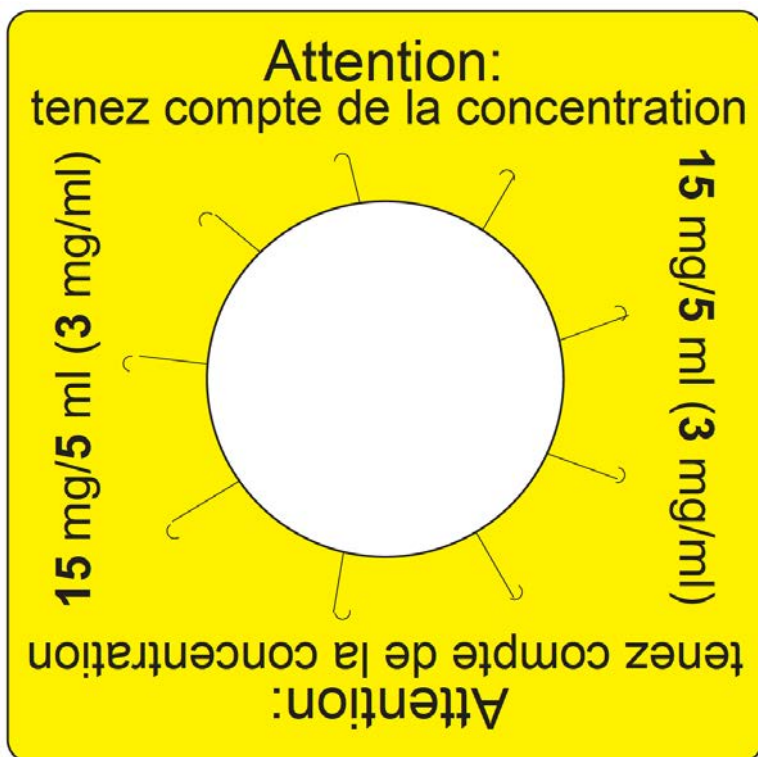
5 ml

3 mg/ml

6. AUTRES

Cytotoxique

Prêter attention à la concentration, sinon il y a un risque de surdosage engageant le pronostic vital.



Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Topotecan Eagle 3 mg/ml solution à diluer pour perfusion topotécan

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Dans cette notice:

1. **Qu'est-ce que Topotecan Eagle et dans quel cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Topotecan Eagle**
3. **Comment utiliser Topotecan Eagle**
4. **Quels sont les effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver Topotecan Eagle**
6. **Informations supplémentaires**

1. QU'EST-CE QUE TOPOTECAN EAGLE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Topotecan Eagle est utilisé dans le traitement:

- du cancer du poumon à petites cellules réapparu après une chimiothérapie,
- du cancer avancé du col de l'utérus quand un traitement par chirurgie et/ou par radiothérapie ne sont pas possibles. Dans ce cas, il est utilisé avec un autre médicament appelé cisplatine.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER TOPOTECAN EAGLE

N'utilisez jamais Topotecan Eagle

- si vous êtes allergique (hypersensible) au topotécan ou à l'un des autres composants contenus dans Topotecan Eagle énumérés dans la rubrique 6
- si vous allaitez. Vous devez arrêter l'allaitement avant de commencer le traitement par Topotecan Eagle
- si votre taux de cellules sanguines est trop faible. Votre médecin vérifiera ce point.

N'utilisez pas Topotecan Eagle si vous vous trouvez dans un des cas ci-dessus. Si vous avez des doutes, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière avant d'utiliser ce médicament.

Faites attention avec Topotecan Eagle

Vérifiez avec votre médecin ou infirmière avant d'utiliser votre médicament:

- si vous avez des problèmes de reins. Il peut être nécessaire d'ajuster votre dose de Topotecan Eagle. Ce médicament n'est pas recommandé si vous avez de graves problèmes de reins;
- si vous avez des problèmes de foie. Il peut être nécessaire d'ajuster votre dose de Topotecan Eagle. Ce médicament n'est pas recommandé si vous avez de graves problèmes de foie;
- si vous avez ou avez eu antérieurement des problèmes pulmonaires après utilisation d'autres médicaments ou de rayonnements. Vous êtes alors plus susceptible d'avoir des problèmes pulmonaires sévères (maladie pulmonaire interstitielle) si vous utilisez Topotecan Eagle;
- si vous avez des bleus ou des saignements inhabituels;
- si vous vous sentez très malade.

Si vous vous trouvez dans un des cas ci-dessus (ou si vous avez des doutes), parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière avant d'utiliser Topotecan Eagle.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance et des produits à base de plantes, parlez-en à votre médecin, car Topotecan Eagle peut modifier la façon dont certains autres médicaments agissent. De même, d'autres médicaments peuvent modifier la façon dont Topotecan Eagle agit.

Grossesse et allaitement

- Topotecan Eagle ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité avérée. Si vous êtes enceinte ou pensez que vous pouvez être enceinte, informez-en immédiatement votre médecin.
- Les femmes en âge d'être enceintes doivent utiliser un moyen de contraception pour éviter d'être enceintes pendant le traitement.
- Les hommes traités par Topotecan Eagle qui souhaitent concevoir un enfant doivent demander à leur médecin des conseils de planning familial.
- N'allaitiez pas pendant que vous prenez Topotecan Eagle.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Quand vous prenez Topotecan Eagle, vous pouvez vous sentir fatigué ou faible. Si cela vous arrive, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outillages ou de machines.

3. COMMENT UTILISER TOPOTECAN EAGLE

Quelle dose de Topotecan Eagle vous sera administrée

Votre dose dépendra de:

- la maladie à traiter
- la surface de votre corps (mesurée en «mètres carrés» ou «m²»)
- des résultats des analyses sanguines réalisées avant et pendant le traitement
- l'intensité de la réponse de votre corps au traitement.

Cancer du poumon à petites cellules

- La dose habituelle est de 1,5 mg de médicament pour chaque mètre carré de votre surface corporelle.
- Elle est administrée une fois par jour pendant 5 jours.
- Ce cycle de traitement sera normalement répété toutes les 3 semaines.

Cancer du col de l'utérus

- La dose habituelle est de 0,75 mg de médicament pour chaque mètre carré de votre surface corporelle.
- Elle est administrée une fois par jour pendant 3 jours.
- Ce cycle de traitement sera normalement répété toutes les 3 semaines.

Pour le cancer du col de l'utérus, Topotecan Eagle sera utilisé avec un autre médicament appelé cisplatine. Pour plus d'informations sur le cisplatine, veuillez lire sa notice.

Les données concernant l'utilisation de Topotecan Eagle chez les enfants sont limitées. Cela signifie que le traitement n'est pas recommandé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmière.

Comment Topotecan Eagle est-il préparé

Topotecan Eagle est fourni sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion. La concentration de Topotecan Eagle (3 mg/ml) est plus élevée que celle d'autres médicaments à base de topotécan. La solution doit être diluée avant administration.

Comment Topotecan Eagle est-il administré

Topotecan Eagle est normalement administré par un médecin ou une infirmière:

- en goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine pendant environ 30 minutes
- généralement dans votre bras.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Topotecan Eagle peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La probabilité de ces effets indésirables est la suivante:

- très fréquent survient chez plus d'un utilisateur sur 10
- fréquent survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 100
- peu fréquent survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
- rare survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
- très rare survient chez moins d'un utilisateur sur 10 000
- indéterminé la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Effets indésirables graves

Si vous constatez l'un des effets indésirables graves suivants, informez immédiatement votre médecin. Vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence:

- **Infections** (très fréquentes) – parce que Topotecan Eagle peut diminuer votre capacité à lutter contre les infections. Les signes sont les suivants:
 - fièvre
 - détérioration soudaine de votre état de santé général
 - mal de gorge ou sensation de brûlure en avalant de l'eau
 - douleur intense à l'estomac, fièvre et parfois diarrhée (contenant rarement du sang) - il peut s'agir de signes d'une inflammation de l'intestin (colite neutropénique).
- **Inflammation des poumons** (rare), avec des signes tels que
 - difficulté à respirer
 - toux
 - fièvre.

Vous êtes plus susceptibles d'avoir des problèmes pulmonaires graves (maladie pulmonaire interstitielle) si vous avez ou avez déjà eu des problèmes pulmonaires auparavant, lors de l'utilisation d'autres médicaments ou de rayonnements.

D'autres effets indésirables peuvent être:

Très fréquents

- faiblesse et fatigue générales. Il peut s'agir de signes d'une baisse du nombre de vos globules rouges (anémie). Dans certains cas, il est possible que vous ayez besoin d'une transfusion;
- des bleus et des saignements inhabituels, parfois graves. Cela est dû à une baisse du nombre des cellules assurant la coagulation du sang (plaquettes);
- nombre anormalement faible de globules blancs (neutropénie), qui peut s'accompagner de fièvre et de signes d'infection (neutropénie fébrile);
- perte de poids et d'appétit, fatigue et faiblesse;
- nausée ou malaise, diarrhée, mal à l'estomac, constipation;
- inflammation et ulcères de la bouche, de la gorge, de la langue ou des gencives (mucite);
- température corporelle élevée (fièvre);
- infections;
- chute de cheveux.

Fréquents

- réactions allergiques légères (y compris une éruption);
- coloration jaune de la peau (jaunisse) due à des problèmes de foie;
- infection sévère (sepsis);

- sensation de malaise.

Rares

- réactions allergiques sévères (anaphylactiques) provoquant un gonflement des lèvres, du visage et du cou entraînant une difficulté à respirer, une rougeur ou éruption cutanée, un choc anaphylactique (baisse sévère de la tension artérielle, pâleur, agitation, pouls faible, troubles de conscience);
- gonflement soudain de la peau et des muqueuses (par exemple de la gorge ou de la langue) dû à une accumulation de liquide (angioedème)
- rougeur ou éruption avec démangeaisons.

Très rares

- douleur légère et inflammation au niveau du site d'injection, dues à une administration accidentelle de médicament dans les tissus environnants (extravasation), par exemple par fuite.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre infirmière.

Si vous êtes traitée pour un cancer du col de l'utérus, vous pouvez ressentir des effets indésirables dus à l'autre médicament (cisplatine) qui vous sera administré avec Topotecan Eagle.

5. COMMENT CONSERVER TOPOTECAN EAGLE

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser Topotecan Eagle après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas conserver à plus de 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Solution diluée

Du point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement. Si tel n'est pas le cas, les temps de conservation en cours d'utilisation et les conditions avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à 20 °C - 25 °C dans des conditions d'éclairage ambiant.

Ne pas utiliser Topotecan Eagle si vous notez des particules visibles ou si la solution n'est pas transparente.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Votre médecin doit éliminer les médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Topotecan Eagle

- La substance active est le topotécan.
- Un ml de solution à diluer pour perfusion contient 3 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).
- Chaque flacon unidose de 1 ml contient 3 mg de topotécan.
- Les autres composants sont de l'acide chlorhydrique (E 507) (pour ajuster le pH) et de l'eau pour préparations injectables.

Aspect de Topotecan Eagle et contenu de l'emballage extérieur

- Topotecan Eagle est un liquide transparent jaune à orange dans un flacon de verre incolore avec un bouchon de caoutchouc butyle scellé par une capsule aluminium à opercule en polypropylène bleu, et une collerette jaune sur le flacon.
- Topotecan Eagle est fourni en boîtes contenant 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Royaume-Uni

Fabricant

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament: <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

Les informations suivantes sont destinées uniquement au personnel médical ou aux professionnels de santé:

Instructions concernant la dilution, la conservation et l'élimination de Topotecan Eagle

Précautions générales

La concentration en topotécan dans Topotecan Eagle est différente de celle d'autres médicaments à base de topotécan et il convient de veiller à s'assurer qu'une dilution appropriée est effectuée pour obtenir la dose souhaitée, ce qui doit être vérifié avant l'administration au patient.

Les procédures habituelles pour la manipulation correcte et l'élimination des médicaments anti-tumoraux doivent être adoptées, c'est-à-dire:

- formation du personnel pour la reconstitution de la solution,
- pas de manipulation du médicament par des employées enceintes,
- lors de la reconstitution du médicament, le personnel doit porter des vêtements protecteurs y compris un masque, des lunettes protectrices et des gants,
- tout le matériel utilisé pour l'administration et le nettoyage, y compris les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à hauts risques et être incinérés à température élevée.
- les déchets liquides peuvent être éliminés par évacuation dans les canalisations d'eau et lavage à grande eau,
- en cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer abondamment avec de l'eau.

Instructions pour la dilution

Prêter attention à la concentration, sinon il y a un risque de surdosage engageant le pronostic vital.

La solution à diluer Topotecan Eagle est transparente, de couleur jaune à orange et contient 3 mg/ml de topotécan, soit une concentration plus élevée que celle d'autres médicaments à base de topotécan pour perfusion.

L'utilisateur est tenu de signaler toute erreur de traitement.

Les tableaux de dosage ci-dessous doivent servir de référence:

Instructions pour la préparation en vue de l'administration par voie intraveineuse pour le cancer du poumon à petites cellules

Surface corporelle (m ²)	pour la dose recommandée de «1,5 mg/m ² »		pour une dose réduite de «1,25 mg/m ² »		pour une dose réduite de «1,0 mg/m ² »	
	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Ce médicament n'est plus autorisé

Instructions pour la préparation en vue de l'administration par voie intraveineuse pour le cancer du col de l'utérus

Surface corporelle (m ²)	pour la dose recommandée de «0,75 mg/m ² »		pour une dose réduite de «0,60 mg/m ² »		pour une dose réduite de «0,45 mg/m ² »	
	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,68
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Topotecan Eagle doit ensuite être dilué soit dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 % m/V), soit dans une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 % m/V), afin d'obtenir une concentration finale de topotécan comprise entre 25 µg/ml et 50 µg/ml dans la solution à perfuser au patient. La dilution doit être réalisée dans des conditions d'asepsie stricte (par exemple sous hotte à flux laminaire).

Conservation de la solution diluée

Du point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement. Si tel n'est pas le cas, les temps de conservation en cours d'utilisation et les conditions avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à 20 °C - 25 °C dans des conditions d'éclairage ambiant.

Élimination

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml est réservé à un usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Topotecan Eagle 15 mg/5ml solution à diluer pour perfusion topotécan

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Dans cette notice:

1. **Qu'est-ce que Topotecan Eagle et dans quel cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Topotecan Eagle**
3. **Comment utiliser Topotecan Eagle**
4. **Quels sont les effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver Topotecan Eagle**
6. **Informations supplémentaires**

1. QU'EST-CE QUE TOPOTECAN EAGLE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Topotecan Eagle est utilisé dans le traitement:

- du cancer du poumon à petites cellules réapparu après une chimiothérapie,
- du cancer avancé du col de l'utérus quand un traitement par chirurgie et/ou par radiothérapie ne sont pas possibles. Dans ce cas, il est utilisé avec un autre médicament appelé cisplatine.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER TOPOTECAN EAGLE

N'utilisez jamais Topotecan Eagle

- si vous êtes allergique (hypersensible) au topotécan ou à l'un des autres composants contenus dans Topotecan Eagle énumérés dans la rubrique 6
- si vous allaitez. Vous devez arrêter l'allaitement avant de commencer le traitement par Topotecan Eagle
- si votre taux de cellules sanguines est trop faible. Votre médecin vérifiera ce point.

N'utilisez pas Topotecan Eagle si vous vous trouvez dans un des cas ci-dessus. Si vous avez des doutes, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière avant d'utiliser ce médicament.

Faites attention avec Topotecan Eagle

Vérifiez avec votre médecin ou infirmière avant d'utiliser votre médicament:

- si vous avez des problèmes de reins. Il peut être nécessaire d'ajuster votre dose de Topotecan Eagle. Ce médicament n'est pas recommandé si vous avez de graves problèmes de reins;
- si vous avez des problèmes de foie. Il peut être nécessaire d'ajuster votre dose de Topotecan Eagle. Ce médicament n'est pas recommandé si vous avez de graves problèmes de foie;
- si vous avez ou avez eu antérieurement des problèmes pulmonaires après utilisation d'autres médicaments ou de rayonnements. Vous êtes alors plus susceptible d'avoir des problèmes pulmonaires sévères (maladie pulmonaire interstitielle) si vous utilisez Topotecan Eagle;
- si vous avez des bleus ou des saignements inhabituels;
- si vous vous sentez très malade.

Si vous vous trouvez dans un des cas ci-dessus (ou si vous avez des doutes), parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière avant d'utiliser Topotecan Eagle.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance et des produits à base de plantes, parlez-en à votre médecin, car Topotecan Eagle peut modifier la façon dont certains autres médicaments agissent. De même, d'autres médicaments peuvent modifier la façon dont Topotecan Eagle agit.

Grossesse et allaitement

- Topotecan Eagle ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité avérée. Si vous êtes enceinte ou pensez que vous pouvez être enceinte, informez-en immédiatement votre médecin.
- Les femmes en âge d'être enceintes doivent utiliser un moyen de contraception pour éviter d'être enceintes pendant le traitement.
- Les hommes traités par Topotecan Eagle qui souhaitent concevoir un enfant doivent demander à leur médecin des conseils de planning familial.
- N'allaitiez pas pendant que vous prenez Topotecan Eagle.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Quand vous prenez Topotecan Eagle, vous pouvez vous sentir fatigué ou faible. Si cela vous arrive, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outillages ou de machines.

3. COMMENT UTILISER TOPOTECAN EAGLE

Quelle dose de Topotecan Eagle vous sera administrée

Votre dose dépendra de:

- la maladie à traiter
- la surface de votre corps (mesurée en «mètres carrés» ou «m²»)
- des résultats des analyses sanguines réalisées avant et pendant le traitement
- l'intensité de la réponse de votre corps au traitement.

Cancer du poumon à petites cellules

- La dose habituelle est de 1,5 mg de médicament pour chaque mètre carré de votre surface corporelle.
- Elle est administrée une fois par jour pendant 5 jours.
- Ce cycle de traitement sera normalement répété toutes les 3 semaines.

Cancer du col de l'utérus

- La dose habituelle est de 0,75 mg de médicament pour chaque mètre carré de votre surface corporelle.
- Elle est administrée une fois par jour pendant 3 jours.
- Ce cycle de traitement sera normalement répété toutes les 3 semaines.

Pour le cancer du col de l'utérus, Topotecan Eagle sera utilisé avec un autre médicament appelé cisplatine. Pour plus d'informations sur le cisplatine, veuillez lire sa notice.

Les données concernant l'utilisation de Topotecan Eagle chez les enfants sont limitées. Cela signifie que le traitement n'est pas recommandé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmière.

Comment Topotecan Eagle est-il préparé

Topotecan Eagle est fourni sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion. La concentration de Topotecan Eagle (3 mg/ml) est plus élevée que celle d'autres médicaments à base de topotécan. La solution doit être diluée avant administration.

Comment Topotecan Eagle est-il administré

Topotecan Eagle est normalement administré par un médecin ou une infirmière:

- en goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine pendant environ 30 minutes
- généralement dans votre bras.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Topotecan Eagle peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La probabilité de ces effets indésirables est la suivante:

- très fréquent survient chez plus d'un utilisateur sur 10
- fréquent survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 100
- peu fréquent survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
- rare survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
- très rare survient chez moins d'un utilisateur sur 10 000
- indéterminé la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Effets indésirables graves

Si vous constatez l'un des effets indésirables graves suivants, informez immédiatement votre médecin. Vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence:

- **Infections** (très fréquentes) – parce que Topotecan Eagle peut diminuer votre capacité de lutter contre les infections. Les signes sont les suivants:
 - fièvre
 - détérioration soudaine de votre état de santé général
 - mal de gorge ou sensation de brûlure en avalant de l'eau
 - douleur intense à l'estomac, fièvre et parfois diarrhée (contenant rarement du sang) - il peut s'agir de signes d'une inflammation de l'intestin (colite neutropénique).
- **Inflammation des poumons** (rare), avec des signes tels que
 - difficulté à respirer
 - toux
 - fièvre.

Vous êtes plus susceptibles d'avoir des problèmes pulmonaires graves (maladie pulmonaire interstitielle) si vous avez ou avez déjà eu des problèmes pulmonaires auparavant, lors de l'utilisation d'autres médicaments ou de rayonnements.

D'autres effets indésirables peuvent être:

Très fréquents

- faiblesse et fatigue générales. Il peut s'agir de signes d'une baisse du nombre de vos globules rouges (anémie). Dans certains cas, il est possible que vous ayez besoin d'une transfusion;
- des bleus et des saignements inhabituels, parfois graves. Cela est dû à une baisse du nombre des cellules assurant la coagulation du sang (plaquettes);
- nombre anormalement faible de globules blancs (neutropénie), qui peut s'accompagner de fièvre et de signes d'infection (neutropénie fébrile);
- perte de poids et d'appétit, fatigue et faiblesse;
- nausée ou malaise, diarrhée, mal à l'estomac, constipation;
- inflammation et ulcères de la bouche, de la gorge, de la langue ou des gencives (mucite);
- température corporelle élevée (fièvre);
- infections;
- chute de cheveux.

Fréquents

- réactions allergiques légères (y compris une éruption);
- coloration jaune de la peau (jaunisse) due à des problèmes de foie;
- infection sévère (sepsis);

- sensation de malaise.

Rares

- réactions allergiques sévères (anaphylactiques) provoquant un gonflement des lèvres, du visage et du cou entraînant une difficulté à respirer, une rougeur ou éruption cutanée, un choc anaphylactique (baisse sévère de la tension artérielle, pâleur, agitation, pouls faible, trouble de conscience);
- gonflement soudain de la peau et des muqueuses (par exemple, de la gorge ou de la langue) dû à une accumulation de liquide (angioedème)
- rougeur ou éruption avec démangeaisons.

Très rares

- douleur légère et inflammation au niveau du site d'injection, dues à une administration accidentelle de médicament dans les tissus environnants (extravasation), par exemple par fuite.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre infirmière.

Si vous êtes traitée pour un cancer du col de l'utérus, vous pouvez ressentir des effets indésirables dus à l'autre médicament (cisplatine) qui vous sera administré avec Topotecan Eagle.

5. COMMENT CONSERVER TOPOTECAN EAGLE

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser Topotecan Eagle après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas conserver à plus de 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Solution diluée

Du point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement. Si tel n'est pas le cas, les temps de conservation en cours d'utilisation et les conditions avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à 20 °C - 25 °C dans des conditions d'éclairage ambiant.

Ne pas utiliser Topotecan Eagle si vous notez des particules visibles ou si la solution n'est pas transparente.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Votre médecin doit éliminer les médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Topotecan Eagle

- La substance active est le topotécan.
- Un ml de solution à diluer pour perfusion contient 3 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).
- Chaque flacon multidose de 5 ml contient 15 mg de topotécan.
- Les autres composants sont de l'acide chlorhydrique (E 507) (pour ajuster le pH) et de l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Topotecan Eagle et contenu de l'emballage extérieur

- Topotecan Eagle est un liquide transparent jaune à orange dans un flacon de verre incolore avec un bouchon de caoutchouc butyle scellé par une capsule aluminium à opercule en polypropylène bleu, et une collerette jaune sur le flacon.
- Topotecan Eagle est fourni en boîtes contenant 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Royaume-Uni

Fabricant

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament: <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

Les informations suivantes sont destinées uniquement au personnel médical ou aux professionnels de santé:

Instructions concernant la dilution, la conservation et l'élimination de Topotecan Eagle

Précautions générales

La concentration en topotécan dans Topotecan Eagle est différente de celle d'autres médicaments à base de topotécan et il convient de veiller à s'assurer qu'une dilution appropriée est effectuée pour obtenir la dose souhaitée, ce qui doit être vérifié avant l'administration au patient.

Les procédures habituelles pour la manipulation correcte et l'élimination des médicaments anti-tumoraux doivent être adoptées, c'est-à-dire:

- formation du personnel pour la reconstitution de la solution,
- pas de manipulation du médicament par des employées enceintes,
- lors de la reconstitution du médicament, le personnel doit porter des vêtements protecteurs y compris un masque, des lunettes protectrices et des gants,
- tout le matériel utilisé pour l'administration et le nettoyage, y compris les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à hauts risques et être incinérés à température élevée.
- les déchets liquides peuvent être éliminés par évacuation dans les canalisations d'eau et lavage à grande eau,
- en cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer abondamment avec de l'eau.

Instructions pour la dilution

Prêter attention à la concentration, sinon il y a un risque de surdosage engageant le pronostic vital.

La solution à diluer Topotecan Eagle est transparent de couleur jaune à orange et contient 3 mg/ml de topotécan, soit une concentration plus élevée que celle d'autres médicaments à base de topotécan pour perfusion.

L'utilisateur est tenu de signaler toute erreur de traitement.

Les tableaux de dosage ci-dessous doivent servir de référence:

Instructions pour la préparation en vue de l'administration par voie intraveineuse pour le cancer du poumon à petites cellules

Surface corporelle (m ²)	pour la dose recommandée de «1,5 mg/m ² »		pour une dose réduite de «1,25 mg/m ² »		pour une dose réduite de «1,0 mg/m ² »	
	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Ce médicament n'est plus autorisé

Instructions pour la préparation en vue de l'administration par voie intraveineuse pour le cancer du col de l'utérus

Surface corporelle (m ²)	pour la dose recommandée de «0,75 mg/m ² »		pour une dose réduite de «0,60 mg/m ² »		pour une dose réduite de «0,45 mg/m ² »	
	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)	Volume de solution nécessaire (ml)	Dose totale (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,68
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Topotecan Eagle doit ensuite être dilué soit dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 % m/V), soit dans une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 % m/V), afin d'obtenir une concentration finale de topotécan comprise entre 25 µg/ml et 50 µg/ml dans la solution à perfuser au patient. La dilution doit être réalisée dans des conditions d'asepsie stricte (par exemple sous hotte à flux laminaire).

Conservation de la solution diluée

Du point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement. Si tel n'est pas le cas, les temps de conservation en cours d'utilisation et les conditions avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à 20 °C - 25 °C dans des conditions d'éclairage ambiant.

Flacons après la première ouverture

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour une durée de 14 jours à une température comprise entre 20 °C et 25 °C lorsque le médicament est conservé dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Du point de vue microbiologique, après ouverture, le produit peut être conservé pendant une durée maximale de 14 jours entre 20 °C et 25 °C. D'autres temps et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.